

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. März 2001 (15.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/17509 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/20**,
A61P 1/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08645

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. September 2000 (05.09.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 42 424.1 / 6. September 1999 (06.09.1999) DE
299 15 668.0 / 6. September 1999 (06.09.1999) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: **BEISEL, Günther** [DE/DE]; Schloss Laach,
40789 Monheim (DE).

(74) Anwalt: **FITZNER, Uwe**; Lintorfer Str. 10, 40878 Ratingen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,

CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR IMPROVING AND MAINTAINING BOWEL FUNCTION AS WELL AS A METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: MITTEL ZUR VERBESSERUNG UND ERHALTUNG DER DARMTÄTIGKEIT SOWIE VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to an agent for improving and maintaining bowel function and/or for improving and/or normalizing defecation. Said agent contains a material which decomposes in the stomach and/or the short intestinal tract and is provided with a compound which dissolves first in the intestine and contains prophylactic or laxative active ingredients which are first predominantly or exclusively released in the intestine. The invention also relates to a method for the production of the agent and its utilization.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit und/oder zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs, das ein Material enthält, das, sofern es im Magen und/oder Dünndarm abbaubar ist, mit einer Verbindung versehen ist, die sich erst im Darm auflöst, und mit Wirkstoffen, beispielsweise zur Prophylaxe oder mit Laxanzien derart beaufschlagt ist, daß diese überwiegend oder ausschließlich erst im Darm freigesetzt werden. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung des Mittels sowie dessen Verwendung.

WO 01/17509 A1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

5 **Mittel zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit sowie**
 Verfahren zu dessen Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit.

10

Die US 3,688,763 beschreibt eine Methode zur Kollektion von zellulärem Material aus dem Dickdarm von Menschen. Der Patient schluckt eine Kapsel, deren äußere Schicht sich mit samt dem darunter befindlichen Behälter im Darm auflöst und einen komprimierten Schwamm freisetzt, der
15 anschließend durch eine natürliche Darmentleerung ausgeschieden wird. Bei seinem Transport durch den Darm werden durch den Schwamm die äußeren Zellen des Darmlumens abgeschabt und mit nach außen geschleppt. Dadurch werden auf einfache Weise den Patienten Darmzellen entnommen, mit dem Ziel diese anschließend auf Tumoren
20 oder Krebszellen zu untersuchen.

Dieses System hat sich zur Aufgabe gemacht, Darmzellen zu Analysezwecken zu kollektieren. Eine gezielte Stimulation der Darmaktivität wird auf diese Weise jedoch nicht erreicht.

25

Aus der DE 4 025 912 ist ein Mittel zur oralen Einnahme bekannt, das aus einem im Magen lösbaren und den Inhalt freigebenden Behälter besteht. Dieser ist mit einem Stoff gefüllt, der nach seinem Freisetzen im Magen sein Volumen vergrößert und dadurch dem Körper ein Sättigungsgefühl
30 suggeriert.

Nachteilig bei diesem System ist, daß es allein auf die Füllung des Magens abstellt. Eine Anregung der Darmtätigkeit ist damit jedoch nicht verbunden.

35

5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Mittel, enthaltend ein Material, das verformbar sowie ggf. formreduzierbar und/oder reversibel komprimierbar ist, zur Verfügung zu stellen, das die Speiseröhre und den Magen passiert und im Darm eine stimulierende Wirkung auf die Darmaktivität entfaltet.

10

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß das Mittel ein Material enthält, das, sofern es im Magen und/oder Dünndarm abbaubar ist, mit einer Verbindung versehen ist, die sich erst im Darm auflöst, und mit Wirkstoffen, beispielsweise zur Prophylaxe oder mit Laxanzien derart
15 beaufschlagt ist, daß diese überwiegend oder ausschließlich erst im Darm freigesetzt werden.

Vorzugsweise weist das Material dreidimensionale polymere Netzwerke auf. Besonders bevorzugt liegt das Material in Form eines
20 schwammartigen Gebildes vor. Neben solchen Schwämmen sind auch z.B. Gele oder gelartige Stoffe einsetzbar.

Unter schwammartigen Gebilden sind erfindungsgemäß Schäume zu verstehen, die aus gasgefüllten, kugel-polyederförmigen Zellen bestehen,
25 welche durch hochviskose oder feste Zellstege begrenzt sind. Einsetzbar sind erfindungsgemäß sowohl natürlich vorkommende Schwämme als auch synthetisch hergestellte schwammartige Gebilde.

Die Herstellung der schwammartigen bzw. -förmigen Gebilde erfolgt mit an
30 sich bekannten Methoden nach dem Stand der Technik. In Abhängigkeit von dem eingesetzten Ausgangsmaterial kann im einfachsten Falle ein Schaum durch Einblasen, durch Schlagen, Schütteln, Verspritzen oder Rühren in der betreffenden Gasatmosphäre erhalten werden. Bei den Polymeren entsteht die Schaumstruktur aufgrund chemischer Reaktionen.
35 So werden bei den Polyurethanen durch Zugabe von Blähmitteln, die sich

5 bei bestimmter Temperatur während der Verarbeitung unter Gasbildung
zersetzen, oder durch Zusatz von flüssigen Lösemitteln während der
Polymerisation geschäumt. Die Verschäumung erfolgt entweder beim
Verlassen des Extrusionswerkzeuges, d.h. im Anschluß an das
Extrudieren oder Spritzgießen oder in offenen Formen. Die Härtung erfolgt
10 unter den für die jeweilige chemische Verbindung des Materials
charakteristischen Bedingungen.

Unabdingbare Voraussetzung für die Einsetzbarkeit des Materials ist, daß
es komprimierbar ist, ohne daß die Zellstege brechen. Für die Auswahl
15 des Materials und die Art der Schaumbildung ist ferner wesentlich, daß es
quellfähig bleibt, ohne daß die Zellstege zerstört werden.

Vorzugsweise ist das Material so ausgelegt, daß es auf $1/2$ bis $1/100$
vorzugsweise $1/4$ bis $1/50$, besonders bevorzugt auf das $1/10$ bis $1/20$
20 seines Volumens bzw. seiner Größe komprimierbar ist. Unter
physiologischen Bedingungen soll das komprimierte Material sich nach der
Passage durch Speiseröhre und Magen vorzugsweise auf das Zwei- bis
Hundertfache, besonders bevorzugt auf das Vier- bis Fünzigfache, ganz
besonders bevorzugt auf das Zehn- bis Zwanzigfache seines Volumens im
25 Darm ausdehnen können.

Um Verstopfungen des Darmes oder schlimmstenfalls sogar einem
Darmverschluß vorzubeugen, ist das Volumen des dekomprimierten
Materials entsprechend auszuwählen. Um auch mit kleineren
30 Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Mittels den gewünschten
stimulierenden Effekt auf die Darmaktivität zu erreichen, kann die orale
Einnahme mehrerer erfindungsgemäßer Mittel erfolgen.

Das erfindungsgemäß eingesetzte Material kann im dekomprimierten
35 Zustand jede beliebige Form haben. Bevorzugt sind jedoch quaderförmige

5 oder rechtecksförmige oder runde Ausgestaltungen.

Als Material für die erfindungsgemäß bevorzugte Ausführungsform als schwammartige Gebilde können natürliche, halbsynthetische oder synthetische Polymere zum Einsatz kommen. Beispiele geeigneter
10 synthetischer Polymere sind Polyurethane, Polyacrylate, Poly(meth)acrylsäureester, Homo- und Copolymere des Vinylacetats. Zu den natürlichen und halbsynthetischen Polymeren zählen u.a. Cellulose, Cellulose-Ether, Diethylcellulose oder Celluloseester, wie Cellulosediacetat, Cellulosetriacetat, Celluloseacetat-Propionat,
15 Celluloseacetat und Cellulose-Butyrat. Erfindungsgemäß geeignet sind z.B. Cellulosederivate, insbesondere entsprechende Ether, z.B. Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropyl-methylcellulose, oder Natriumcarboxymethylcellulose (vorzugsweise solche Verbindungen mit höherer Viskosität); natürliche (anionische) Schleimstoffe, z.B.
20 Xanthan Gummi, Guar Gummi, Tragant oder Alginsäure und Salze davon, und dergleichen. Darüber hinaus ist auch der Einsatz unlöslicher Polysacharide, wie Chitin bzw. Chitinderivate oder mikrokristalliner Cellulose denkbar. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt werden linerare hochmolekulare Polymere. Vor allem sind erfindungsgemäß
25 solche Polymere einsetzbar, die Faserstruktur besitzen. Beispiele für solche Stoffe sind die Skleroproteine, wie Keratine, Conchagene, Fibroin, Elastine und Collagen.

Ebenso kommen stabil vernetzte Polymere in Betracht. Insbesondere sind hier Uronsäure-haltige Polysaccharide oder deren Salze denkbar, die
30 durch ionische Bindungen miteinander vernetzt sind und durch zusätzliche kovalente Bindungen, beispielsweise durch mineralhaltige Säuren katalysierte Esterbindungen, stabil quervernetzt sind.

In einer besonderen Ausführungsvariante der Erfindung können sich die
35 Polymere nicht erst im Darm, sondern bereits im Magen dekomprimieren

5 und dann in diesem Zustand in den Darm gelangen und diesen passieren. Als Materialien kommen hier insbesondere solche in Betracht, die in gastrointestinalen Flüssigkeiten kaum merklich bis gar nicht abbaubar oder resorbierbar sind.

10 Das in dem erfindungsgemäßen Mittel enthaltene Material alleine kann somit bereits eine Wirkung im Darm ausüben, die mit der eines Ballaststoffes vergleichbar ist und aufgrund dessen die Darmaktivität stimuliert und/oder zur Verbesserung und Erhaltung der Darmaktivität beiträgt. Zusätzlich ist das Material erfindungsgemäß mit Wirkstoffen oder
15 Laxanzen beaufschlagt, und zwar derart, daß die Wirkstoffe oder Laxanzen überwiegend oder ausschließlich im Darm freigesetzt werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das Material mit einer Verbindung versehen, die sich ausschließlich im Darm
20 auflöst. Dies ist insbesondere dann erforderlich, wenn das eingesetzte Material bereits im Magen oder Dünndarm abbaubar ist.

Die Auflösung der Verbindung wird durch verschiedene, z.T. auch gleichzeitig im Darm vorherrschende Parameter beeinflusst, wie z. B. pH-
25 Wert, Druck, Redoxpotential und enzymatische Auflösung durch die Darmflora. Darüber hinaus beeinflusst auch die Verweilzeit des Mittels im Darm die Geschwindigkeit mit der sich die Verbindung auflöst.

Vorzugsweise löst sich die Verbindung bei einem pH-Wert zwischen 5 und
30 10, bevorzugt zwischen 7 und 9, besonders bevorzugt zwischen 5,5 und 8,5 auf. Höchst bevorzugt ist eine Auflösung im pH-Milieu des Darms bei einem pH-Wert zwischen $6,4 \pm 0,6$ bis $7,0 \pm 0,7$.

Die Verbindung wird erfindungsgemäß bevorzugt in Form einer
35 Beschichtung auf das Material aufgebracht, die gegebenenfalls auch aus

5 mehreren Schichten aufgebaut sein kann. Die Mindestschichtdicke kann dabei erheblich variieren und ist abhängig von dem verwendeten Filmbildner und seiner Zusammensetzung. Osterwald H. et al. (Acta Pharm Technol, 1980, 26: 201-209) beschreibt beispielsweise eine Mindestschichtdicke von 46 μm für die Zubereitung eines Filmbildners in
10 organischen Lösungsmitteln, mit Ammoniumsalzlösung zubereitet sind 161 μm Schichtdicke erforderlich, als Emulsion 46 μm und als Latexdispersion 52 μm Schichtdicke. Erfindungsgemäß liegt die Schichtdicke zwischen 10 μm bis mehrere Millimeter, bevorzugt zwischen 15 μm bis 3 mm.

15 Anstelle einer direkt auf das Material aufgetragenen Beschichtung kann das Material jedoch auch in ein Behältnis eingebracht werden, das sich unter den oben beschriebenen Bedingungen auflöst. D.h., das Behältnis ist im Magen beständig, während es sich im Darm auflöst.

20 In einer anderen Variante der Erfindung kann die Verbindung in das Material eingebracht sein. Dies läßt sich beispielsweise durch Vermischen des Materials mit der Verbindung bereits bei der Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels erreichen. Bevorzugt kann dies auch durch
25 Tränken des Materials in einer Lösung der Verbindung erzielt werden. Selbstverständlich kann ein derartiges, z.B. getränktes Mittel zusätzlich auch mit einer Beschichtung der Verbindung versehen sein. Ebenso kann z.B. das getränkte Material auch in das oben beschriebene Behältnis eingebracht sein. Ferner kann das Material in ein Behältnis eingebracht
30 sein, das seinerseits mit der Verbindung beschichtet oder durchtränkt ist oder in das die Verbindung eingebracht ist.

Die zeitliche und lokale Auflösung der Verbindung läßt sich durch die Auswahl und Kombination der Verbindungen beeinflussen, wodurch eine
35 gezielte Freisetzung des Materials im Darm und insbesondere in den

5 verschiedenen Darmabschnitten, wie Jejunum, Ileum und Kolon, erreicht wird. Die Löslichkeit der Verbindungen kann dabei von einem oder mehreren Faktoren abhängig sein, wie beispielsweise pH-Wert, Einwirkzeit, Redoxpotential des Darmes, enzymatische Aktivitäten der Darmflora oder Druck, der durch die intestinale Peristaltik erzeugt wird.

10 Die verschiedenen Möglichkeiten zur Steuerung der Freisetzung von Wirkstoffen sind zahlreich beschrieben. Die pH-abhängige Löslichkeit wird beispielsweise bei *Marvola et al.*, Eur J Pharm Sci, 1999, 7:259-267 und *Khan ZI et al.*, J Controlled Release, 1999, 58:215-222 beschrieben. *Pozzi F. et al.*, J Controlled Release, 1994, 31:99-108; *Wilding IR et al.*,
15 Pharmacol Ther, 1994, 62:97-124; *Niwa K. et al.*, J Drug Target, 1995, 3:83-89 und US-4871549 offenbaren Systeme, die die Wirkstoffe in Abhängigkeit von der Zeit freisetzen. Beispiele für Systeme mit einer kombinierten pH-Wert und Zeitabhängigkeit sind in *Rodriguez M. et al.*, J Controlled Release, 1998, 55:67-77 und *Gazzinga A. et al.*, STP Pharm
20 Sci, 1995, 5:83-88 beschrieben. Mit der Auflösung von Verbindungen, bedingt durch ein verändertes Redoxpotential im Darm, beschäftigen sich *Bronsted H. et al.*, Pharm Res 1992, 9:1540-1545; *Yeh PY et al.*, J Controlled Release, 1995, 36: 109-124; *Shanta KL et al.*, Biomaterials, 1995, 16:1313-1318 und *Kimura Y et al.*, Polymer, 1992, 33: 5294-5299.

25 Beispiele für Systeme, die durch die Enzyme der Darmflora freigesetzt werden, sind in *Ashford M et al.*, J Controlled Release, 1994, 30:225-232; *Fernandez-Hervas MJ et al.*, Int J Pharm, 1998, 169:115-119; EP-0460921; US-4432966 und *Milojevic S et al.*, J Controlled Release, 1996, 38:75-84; beschrieben. Die Auflösung von Systemen durch den Druck der
30 intestinalen Peristaltik wird in *Muraoka M et al.*, J Controlled Release, 1998, 52:119-129 behandelt.

Erfindungsgemäß bevorzugt werden dabei folgende Verbindungen und deren Kombinationen, die jedoch keineswegs limitierend für die
35 vorliegende Erfindung sind:

5
Hydroxypropyl-methylcellulose-phthalat (HPMCP 55), Hydroxypropyl-methylcellulose-acetat-succinat (Acoat AS-MF, Acoat AS-HF), 1:1
Kopolymer aus Methacrylsäure und Ethylacrylat (Eudragit®L), Kopolymer
aus Vinylacetat und Crotonsäure (Coating CE 5142), Cellulose-acetat-
10 phthalat (CAP, Aquateric), Methacrylat-Kopolymere (Eudragit®S),
Schellack, Time Clock System®, Carnaubawachs, Hydroxypropylmethyl-
cellulose (TC-5), Pulsincap®, Polyethylenglykol, vernetztes
Polyethylenglykol, Ethylcellulose, Ethylcellulose-Ethanol-Gemisch,
Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Glycerin-
15 Monostearat, Eudragit®E. Ebenso sind Hydrogele aus Azo-Verbindungen
möglich, wie beispielsweise N-substituiertes Methacrylamid, N-tert-
butylacrylamid, Acrylsäure in Gegenwart von 4,4'-Bis-(methacryloylamino)-
azobenzen, 4,4'-Bis(N-methacryloyl-6-aminohexanoylamino)azobenzen
oder 3,3',5,5'-Tetrabromo-4,4',4',4'-tetra(methacryloylamino)azobenzen.
20 Beispiele für weitere Verbindungen sind lineare Polymervorstufen,
beispielsweise enthaltend N,N-Dimethylacrylamid, N-tert-Butylacrylamid,
Acrylsäure, N-Methacryloyl-glycyl-glycin-p-nitrophenylester, quervernetzt
durch geeignete Vernetzter, wie z.B. N,N'-(ω -aminocaproyl)-4,4'-
diaminoazobenzen sowie Polymere enthaltend Azoverbindungen, wie
25 beispielsweise 2-Hydroxy-ethyl-Methacrylat, 4-(Methacryloyloxy)-
azobenzen, N-(2-hydroxypropyl)methacrylamid-Kopolymere, Kopolymere
enthaltend Styrol und 2-Hydroxyethylmethacrylat vernetzt durch
beispielsweise 4,4'-Divinylazobenzen oder N,N'-Bis-(β -steryl-sulfonyl)-4,4'-
diaminoazobenzen. Ebenso sind erfindungsgemäß Poly(ether-ester)azo-
30 Polymere einsetzbar, wie beispielsweise Kopolymere enthaltend 4-[4-[(6-
hydroxyhexyl)oxy]phenyl]azobenzoessäure und 16-Hydroxy-
hexadecansäure, Kopolymere enthaltend 4-[2-[2-(2-hydroxyethoxy)-
ethoxy]ethoxy]benzoessäure, 4-[4-[2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethoxy]-
phenyl]azobenzoessäure und 16-Hydroxyhexadecansäure oder 12-

5 Hydroxydodecansäure sowie segmentierte Polyurethane enthaltend m-Xylen-Diisocyanat, 3,3'-Dihydroxyazobenzen, Polyethylenglycol oder 1,2-Propandiol. Ferner einsetzbar sind Azoverbindungen enthaltende Polyamide oder Kopolymere aus 4-[4-(chlorocarbonyl)phenyl]-azobenzoylchlorid und α,ω -Bis(aminopropyl)-poly(tetramethylenoxid)
10 sowie Kopolymere aus 4-[4-(Chlorocarbonyl)phenyl]azobenzoylchlorid und Jeffamine ED-600.

Ferner finden Pektine Verwendung, die zusätzlich ummantelt oder in einer Matrix eingebettet werden können, wie beispielsweise Methoxy-Pektin, amidiertes Pektin, Calciumpektinat, Pektin in Kombination mit
15 Ethylcellulose (Aquacoat, Surelease), Acrylsäureester-Polymere (Eudragit RS30D, Eudragit NE30D). Ebenso finden Kombinationen von Pektinen mit anderen Ballaststoffen Einsatz. Beispiele für Ballaststoffe sind Guar (Galactomannan) oder Chitosan, wobei die Ballaststoffe selbst wiederum ummantelt oder Bestandteil einer Matrix sein können. Hierbei finden
20 folgende Substanzen Einsatz als Filmbildner: Polymethacrylatlösungen, Kopolymerisate enthaltend Polyurethan und Di-, Oligo- oder Polysaccharide (Galactomannane) sowie Ethylgalactomannane oder Acetylgalactomannane. Ebenso finden Cyanoacrylat, Inulin, Inulin-Suspensionen mit Eudragit-RS, methacryliertes Inulin, Chondroitinsulfat,
25 Chondroitin-Polymere enthaltend 1,12-Diaminododecan und Dicyclohexylcarbodiimid, amorphe Amylose oder amorphe Amylose zusammen mit anderen filmbildenden Polymeren als Filmbildner Einsatz. Ebenso können Dextrane verwendet werden, die verschiedenartig vernetzt sein können, beispielsweise mit Diisocyanaten, Fettsäureestern, beispielsweise der Laurylsäure, Glutaraldehyd. Auch Konjugate aus
30 Biphenylessigsäure und β -Cyclodextrin, Kopolymere aus β -Cyclodextrinen mit Methacrylsäure-Kopolymeren oder Acrylsäurepolymere mit Disaccharidseitengruppen kommen erfindungsgemäß zum Einsatz.

35 Die Auswahl der Verbindungen sowie deren vielfältige

- 5 Kombinationsmöglichkeiten ermöglichen eine gezielte zeitliche und lokale Steuerung der Freisetzung des Materials im Darm. Die Verbindung kann dabei auch bereits Wirkstoffe und/oder Laxanzien enthalten.
- 10 Die Beaufschlagung des in dem erfindungsgemäßen Mittel enthaltenen Materials mit Wirkstoffen oder mit Laxanzien kann dabei auf vergleichbare Weise geschehen, wie bereits zuvor bei der Beaufschlagung des Materials mit einer Verbindung beschrieben wurde. Dabei können die Wirkstoffe oder Laxanzien oder Kombinationen davon in/auf das Material ein-
15 /aufgebracht werden. Dies kann bevorzugt in Form einer Beschichtung erfolgen, wobei die Beschichtung gegebenenfalls auch aus mehreren Schichten aufgebaut sein kann. In einer anderen Variante der Erfindung können die Wirkstoffe und/oder Laxanzien in das Material eingebracht sein. Dies läßt sich beispielsweise durch direktes Vermischen des
20 Materials mit den Wirkstoffen und/oder Laxanzien bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel erreichen. Bevorzugt kann dies auch durch Tränken des Materials in einer Lösung der Wirkstoffe und/oder Laxanzien erzielt werden. Selbstverständlich kann ein derartiges, z.B. getränktes Material zusätzlich auch mit einer Beschichtung der Wirkstoffe und/oder
25 Laxanzien versehen sein. Ebenso kann das Material mit den Wirkstoffen und/oder Laxanzien in Form eines Behältnisses umhüllt sein. Ferner kann das Material in ein Behältnis, beispielsweise aus den zuvor genannten Verbindungen eingebracht sein, das seinerseits mit den Wirkstoffen und/oder Laxanzien beschichtet oder durchtränkt ist oder in das die
30 Wirkstoffe und/oder Laxanzien eingebracht sind.

In einer Ausführungsvariante der vorliegenden Erfindung kann das so mit den Wirkstoffen und/oder Laxanzien beaufschlagte Material komprimiert werden und zusätzlich mit einer Verbindung der zuvor beschriebene Art
35 und auf bereits erwähnte Weise versehen werden. Durch die Auflösung

5 der Verbindung im Darm kommt es zur Dekompression des so beschaffenen Materials im Darm, verbunden mit der Freisetzung der Wirkstoffe und/oder Laxanzien.

10 In einer anderen Ausführungsvariante der Erfindung können die Wirkstoffe und/oder Laxanzien selbst mit den Verbindungen der zuvor beschriebenen Art und auf die bereits erwähnte Weise versehen werden. Anschließend kann das Material mit den so erhaltenen Wirkstoffen und/oder Laxanzien auf beschriebene Art und Weise beaufschlagt werden. Nachfolgend wird das mit den Wirkstoffen und/oder Laxanzien beaufschlagte Material
15 komprimiert und gegebenenfalls zusätzlich mit einer Verbindung versehen, die sich erst im Darm auflöst. Durch die Auflösung der Verbindung erfolgt die Freisetzung der Wirkstoffe und/oder Laxanzien.

Unter Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen oder biologischen Wirkung zu verstehen. Beispiele sind
20 Betamethason, Thioetsäure, Sotalol, Salbutamol, Norfenefrin, Solymar, Dihydroergotamin, Buflumedil, Etofibrat, Indometacin, Oxazepam, beta-Acetyldigoxim, Piroxicam, Haloperidol, ISMN, Amitirpylin, Diclofenac, Nifedipin, Verapamil, Pyritinol, Nitrendipin, Doxycyclin, Bromhexin,
25 Methylprednisolon, Clonidin, Fenofibrat, Allopurinol, Pirenzepin, Levothyroxin, Tamoxifen, Metildigoxin, o-(beta-Hydroxyethyl)rutosid, Propicillin, Aciclovir-mononitrat, Paracetamol, Naftidrofuryl, Pentoxifyllin, Propafenon, Acebutolol, L-Thyroxin, Tramadol, Bromocriptin, Loperamid, Ketotifen, Fenoterol, Ca-Dobelisat, Propranolol, Minocyclin, Nicergolin,
30 Ambroxol, Metoprolol, beta-Sitosterin, Enalaprilhydrogenmaleat, Benzafibrat, ISDN, Gallopamil, Xantinolnicotinat, Digitoxin, Flunitrazepan, Bencyclan, Dexapanthenol, Pindolol, Lorazepam, Diltiazem, Piracetam, Phenoxymethylpenicillin, Furosemid, Bromazepam, Flunarizin, Erythromycin, Metoclopramid, Acemetacin, Ranitidin, Biperiden,
35 Metamizol, Doxepin, Dikalium-Chlorazepat, Tetrazepam,

5 Estramustinphosphat, Terbutalin, Captopril, Maprotilin, Prazosin, Atenolol,
Glibenclamid, Cefaclor, Etilefrin, Cimetidin, Theophyllin, Hydromirphon,
Ibuprofen, Primidon, Clobazam, Oxaceprol, Medroxyprogesteron,
Flecainid, Mg-Pridoxal-5-phosphatglutaminat, Hymechromon,
Etofyllinclofibrat, Vincamin, Cinarizin, Diazepam, Ketoprofen, Flupentixol,
10 Molsidomin, Glibornuid, Dimetinden, Melperon, Soquinolol, Dibydrocodein,
Clomethiazol, Clemastin, Glisoxepid, Kallidinogenase, Oxyfedrin,
Baclofen, Carboxymethylcystein, Thiorodacin, Betathistin, L-Tryptophan,
Myrtol, Bromalaine, Prenylamin, Salazosulfapyridin, Astemizol, Sulpirid,
Benzerazid, Dibenzepin, Acetylsalicylsäure, Miconazol, Nystatin,
15 Ketonconazol, Na-Picosulfat, Colestyramin, Gemifibrocil, Rifampicin,
Fluorocortolon, Mexiletin, Amoxicillin, Terfenadrin,
Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureester, Triazolam, Mianserin,
Tiaprofensäure, Ameziniummetilsulfat, Mefloquin, Probucol, Chinidin,
Carbamepin, Mg-L-aspartat, Penbutolol, Piretanid, Amitriptylin,
20 Cyproteron, Na-Valpropinat, Mebeverin, Bisacodyl, 5-Amino-Salicylsäure,
Dihydralazin, Magaldrat, Phenprocoumon, Amantadin, Naproxen, Cartelol,
Famotidin, Methyldopa, Auranofin, Estriol, Nadolol, Levomepromazin,
Doxorubicin, Medofenoxat, Azathioprin, Flutamid, Norfloxacin, Fendilin,
Prajmaliumbitartrat, Aescin.

25

Weitere Beispiele sind folgende Wirkstoffe: Acetaminophen (= Paracetamol), Acetohexamid, Acetyldigoxim, Acetylsalicylsäure, Acromycin, Anipamil, Benzocain, beta-Carotin, Choramphenicol, Chlordiazepoxid, Chlormadinoacetat, Chlorthiazid, Cinnarizin,
30 Clonazepam, Codein, Decamethason, Diazepam, Dicumarol, Digitoxin, Digoxin, Dihydroergotamin, Drotaverin, Flunitrazepam, Furosemid, Gramicidin, Griseofluvin, Hexobarbital, Hydrochlorothiazid, Hydrocortison, Hydroflumethazig, Indimethazin, Ketoprofen, Lonetil, Medazepam, Mefrusid, Methandrostenolon, Methylprednisolon, Methylsulfadiazin (= Sulfaperin),
35 Nalidixinsäure, Nifedipin, Nitrazepam, Nitrofurantoin, Nystatin,

5 Ostradiol, Papaverin, Phenacetin, Phenobarbital, Phenylbutazon, Phenytoin, Prednison, Reserpin, Spironolacton, Streptomycin, Sulfadimidin (= Sulfamethazin), Sulfamethizol, Sulfamethoxazol (= Sulfameter), Sulfaperin, Sulfathiazol, Sulfisoxazol, Testosteron, Tolazamid, Tolbutamid, Trimethoprim, Tyrothricin, Vitamine, Mineralien.

10

Als Wirkstoffe sind auch solche mit prophylaktischer Wirkung, beispielsweise in Bereichen der Tumorthherapie, denkbar.

15 Ferner sind unter Wirkstoffen im Sinne der Erfindung auch Laxanzien zu verstehen.

Das erfindungsgemäße Mittel kann neben pharmazeutisch und/oder biologisch wirksamen Stoffen auch Nahrungsmittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel, z.B. Vitamine, Ballaststoffe, Eiweiße oder
20 Mineralstoffe sowie andere Lebensmittelstoffe, Genußstoffe oder Aromastoffe enthalten.

Neben den genannten Stoffen können dem Material auch weitere Hilfsstoffe beigefügt werden. Dies könne beispielsweise auch
25 Antioxidationsmittel, Konservierungsstoffe, Farbstoffe oder Süßungsmittel sein. Unter anderem können im Falle des Einsatzes von pharmazeutisch wirksamen Substanzen noch zusätzlich retardierende Stoffe in Frage kommen.

30 Außerdem können die Mittel gemäß der vorliegenden Erfindung zusätzlich Füll-, Spreng-, Binde- und Gleitmittel sowie Trägerstoffe enthalten.

Als retardierende Hilfsstoffe können im wesentlichen wasserunlösliche Hilfsstoffe oder Gemische davon, wie Lipide, u.a. Fettalkohole, z.B.
35 Cetylalkohol, Stearylalkohol und Cetostearylalkohol; Glyceride, z.B.

- 5 Glycerinmonostearat oder Gemische von Mono-, Di- und Triglyceriden pflanzlicher Öle; hydrierte Öle, wie hydriertes Rizinusöl oder hydriertes Baumwollsaamenöl; Wachse, z.B. Bienenwachs oder Carnaubawachs; feste Kohlenwasserstoffe, z.B. Paraffin oder Erdwachs; Fettsäuren, z.B. Stearinsäure; gewisse Cellulosederivate, z.B. Ethylcellulose oder
10 Acetylcellulose; Polymere oder Copolymere, wie Polyalkylene, z.B. Polyäthylen, Polyvinylverbindungen, z.B. Polyvinylchlorid oder Polyvinylacetat, sowie Vinylchlorid-Vinylacetat-Copolymere und Copolymere mit Crotonsäure, oder Polymere und Copolymere von Acrylaten und Methacrylaten, z.B. Copolymerisate von Acrylsäureester
15 und Methacrylsäuremethylester, verwendet werden.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Mittel zur Verwendung zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit sowie zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs, das ein Material enthält, das,
20 sofern es im Magen und/oder Dünndarm abbaubar ist, mit einer Verbindung versehen ist, die sich erst im Darm auflöst, und mit Wirkstoffen, beispielsweise zur Prophylaxe oder mit Laxanzien derart beaufschlagt ist, daß diese überwiegend oder ausschließlich erst im Darm freigesetzt werden.

25

Darüber hinaus ist auch ein Verfahren zur Herstellung des oben beschriebenen Mittels Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- 30 Dabei wird prinzipiell zunächst eine Suspension des Materials hergestellt und anschließend gefriergetrocknet. Gegebenenfalls wird zuvor das Material zerkleinert und/oder einer alkalischen und/oder einer sauren Vorbehandlung unterworfen. Die Gefriertrocknung wird vorzugsweise bei -80 bis +50°C, insbesondere bei -30 bis +40° C durchgeführt.

35

5 In einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens, in der das Material in Form eines schwammartigen Gebildes vorliegt, kann beispielsweise lösliches Collagen aus den Häuten junger Rinder oder Schweine (Tiere) eingesetzt werden. Die löslichen Collagenanteile in der Haut von Tieren werden nämlich mit zunehmendem Alter des Organismus
10 immer geringer, da das Collagen durch intermolekulare Vernetzung ein unlösliches dreidimensionales Netzwerk bildet. Die Vernetzungsstellen sind feste chemische Bindungen zwischen einzelnen Collagenmolekülen.

Bei der Herstellung der notwendigen Collagensuspensionen für die
15 Schwammherstellung müssen deshalb die Häute aus 1 bis 2 Jahre alten Tieren (Bullen) stammen. Auch hier bildet das Collagen schon ein unlösliches Netzwerk. Durch eine stark alkalische und saure Vorbehandlung der Haut und mechanische Kräfte beim Herstellen der Schwamm-Suspension, kann es dazu kommen, daß einzelne chemische
20 und physikalische Vernetzungsstellen im Collagen gelöst werden.

Bei der Trocknung des Schwamms durch Gefriertrocknung und anschließende Erhitzung bei 90 °C bis 130 °C, vorzugsweise 120 °C werden wieder neue Vernetzungsstellen durch die relativ hohen
25 Temperaturen in das Schwammmaterial eingeführt. Dies bewirkt die langandauernde Unlöslichkeit des Schwammkörpers in gastrointestinalen Flüssigkeiten und/oder Wasser. Diese relative Unlöslichkeit ist Voraussetzung für eine relativ feste und stabile Struktur, die vergleichbar mit der Wirkung von Ballaststoffen allgemein, einen anhaltenden
30 stimulierenden Effekt und damit bereits eine erste laxative (abführende) Wirkung im Darm auslöst. Diese kann durch die Beaufschlagung mit Wirkstoffen und/oder Laxanzien unterstützt werden.

- 5 Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsvariante der vorliegenden Erfindung werden stabil vernetzte Polyuronsäure-haltige Polysaccharide, insbesondere Alginat oder deren Salze eingesetzt.

Besonders bevorzugt erfolgt die Herstellung des erfindungsgemäßen
10 Mittels wie folgt: Zunächst wird eine Suspension des Materials hergestellt und aus dieser Suspension nach an sich bekannten Methoden ein schwamm- oder schaumartiges Gebilde erstellt. Anschließend wird das Material reversibel komprimiert. Vor, während oder nach der Herstellung des schwammartigen Gebildes wird das Material mit Wirkstoffen,
15 beispielsweise zur Prophylaxe oder mit Laxanzien derart beaufschlagt wird, daß diese überwiegend oder ausschließlich erst im Darm freigesetzt werden. Gegebenenfalls wird auf das so hergestellte Material eine Verbindung aufgebracht und/oder eine Verbindung in das Material eingebracht und/oder dieses Material mit einer solchen Verbindung
20 umhüllt, wobei sich diese Verbindung erst im Darm auflöst.

Vor, während oder nach der Herstellung des schwamm- oder schaumartigen Gebildes kann das Material zusätzliche mit den oben erwähnten Verbindungen, pharmazeutisch und/oder biologisch wirksamen
25 Stoffen, Nahrungsmitteln bzw. Nahrungsergänzungsmitteln, Lebensmittelstoffen, Genußstoffen, Aromastoffen, Hilfsstoffen oder retardierenden Stoffen beaufschlagt werden.

Hierfür kommen alle üblichen Methoden in Betracht. Im einfachsten Falle
30 kann dies während der Herstellungsphase des Schwammmaterials durch Mischen des Materials und der entsprechenden Stoffe erfolgen. Ebenso ist ein Tränken des Materials mit einer Lösung der Stoffe denkbar. Ferner können die zuvor genannten Stoffe direkt auf die Oberfläche des Materials aufgebracht werden. Dies kann beispielsweise durch Tauchen,
35 Besprühen, Aufstreichen oder ähnliche Methoden erfolgen.

5

Das resultierende Material wird anschließend reversibel komprimiert. Dies kann durch Pressen, Walzen oder vergleichbare Methoden geschehen. In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung kann auch eine Komprimierung des Materials durch Kaubewegungen bei der oralen Einnahme des Materials erfolgen.

10

Das so hergestellte komprimierte Material kann in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung mit der oben beschriebenen Verbindung umhüllt werden. D.h., entweder wird aus der Verbindung ein Behältnis, z.B. eine Kapselhülle, hergestellt und in diese das Material eingebracht. Oder auf das Material wird die Verbindung direkt aufgebracht, etwa durch Tauchen, Besprühen, Aufstreichen oder ähnliche Methoden. In einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung in das Material eingebracht. Dies kann z.B. durch Tränken erreicht werden.

20

Die Erfindung ist nicht auf die beschriebenen Verfahren beschränkt, sondern gilt auch für alle anderen Verfahren, bei denen Schwämme, schwammähnliche Gebilde oder Gele hergestellt werden, die durch die relative Unlöslichkeit in Wasser und/oder gastrointestinalen Flüssigkeiten, gegebenenfalls vermittelt durch entsprechend geeignete Verbindungen, eine langfristige Stimulierung der Darmtätigkeit erzielen sollen oder können.

25

Zweck des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es, ein Mittel zu erhalten, daß im Darm eine lang anhaltende stimulierende Wirkung entfaltet und gleichzeitig zur gezielten Freisetzung von Wirkstoffen, insbesondere zur Prophylaxe oder von Laxanzien im Darm geeignet ist. Dieses Ziel wird mit den genannten Verfahrensschritten erreicht.

35

5 Das erfindungsgemäße Mittel wird oral eingenommen. Der feste, komprimierte Schwamm- oder feste Schaumkörper passiert durch Hinzufügen von Trinkflüssigkeit sowie leichte Kau- oder Schluckbewegungen Mund, Rachen, Speiseröhre und Magen und schwemmt vorzugsweise zu seinem ursprünglichen Volumen im Darm
10 wieder auf. Gegebenenfalls kann das Volumen auch größer oder kleiner als das ursprüngliche sein.

Im Gegensatz zu anderen Lebensmittel-/Nahrungsergänzungs-/Diät- oder Arzneimittelprodukten, die kurzfristig im Darm zersetzt werden oder schon
15 in zerkleinertem Zustand in den Darm gelangen, behält das aus natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen sowie stabil vernetzten Polymeren bestehende, in der beschriebenen Weise hergestellte Material, insbesondere in Form eines festen Schwamm- oder Schaumkörpers durch sein überwiegend dreidimensionales polymeres Netzwerk sowie die
20 Schwerlöslichkeit im Darm über mehrere Stunden seine ursprünglich vorhandene feste und mechanisch stabile Struktur. Hierbei liegt das erfindungsgemäße Mittel beim Durchtritt durch die Speiseröhre sowie bei der Passage des Magens oder Dünndarms in ausreichend komprimierter Form vor, um sich im Darm, insbesondere im Dickdarm zu
25 dekomprimieren und die gewünschte stimulierende Wirkung zu entfalten.

In einer besonderen Ausführungsvariante der Erfindung kann das Mittel jedoch auch bereits im Magen dekomprimieren und in diesem Zustand in den Darm gelangen und diesen passieren. Dies trifft insbesondere für
30 Materialien zu, die den Magen und Dünndarm auch in dekomprimierter Form passieren können ohne abgebaut zu werden.

Für den besonderen Fall, daß der Abbau des Materials jedoch bereits im Magen oder Dünndarm beginnen sollte, muß ein entsprechender Schutz
35 vor frühzeitiger Degradation erfolgen. Ein solcher Schutz, kann dadurch

5 erzielt werden, daß das Material mit einer Verbindung versehen ist, die sich ausschließlich im Darm auflöst. Hierbei kann diese Verbindung auf die bereits zuvor erwähnte Weise in/auf das Material ein-/ aufgebracht werden oder damit umhüllt werden.

10 Anderenfalls ist es aber auch durchaus denkbar, daß das erfindungsgemäße Mittel sozusagen fakultativ mit einer zuvor besagten Verbindung versehen werden kann.

Durch eine gegebenenfalls auf/in das Gebilde auf-/eingebrachte
15 Verbindung bzw. eine Umhüllung daraus, besteht zum einen die Möglichkeit, das Material vor frühzeitigem Abbau zu schützen und zum anderen den Ort der Dekompression des Materials zu beeinflussen. Gleiches gilt für die Wirkstoffe oder Laxanzien, mit denen das Material beaufschlagt ist.

20 Durch die orale Einnahme des erfindungsgemäßen Mittels und die Dekompression im Darm erfolgt eine Anregung der Dehnungsrezeptoren der Darmwand, die ihrerseits Kontraktionen des Darmes auslösen. Infolgedessen läßt sich eine langfristige Anregung der Darmtätigkeit
25 erzielen, resultierend in einer Verkürzung der Passagezeit des Darminhaltes und verbunden mit einem verbesserten Wasserbindungsvermögen des Stuhls gefolgt von günstigeren Wachstumsbedingungen der Darmflora, wodurch letztendlich die Darmsekretion und Darmdurchblutung angeregt werden. Die Darmtätigkeit kann zusätzlich
30 durch die Freisetzung der Wirkstoffe oder Laxanzien verbessert und erhalten werden. Ferner können aber auch Wirkstoffe im Darm freigesetzt werden, die ihre Wirkung an einem anderen Ort als dem Darm entfalten.

- 5 Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung des erfindungsgemäßen Mittels zur Herstellung von Mitteln zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit sowie zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs sowie zur Herstellung von pharmazeutisch wirksamen Mitteln und/oder Nahrungsmitteln und/oder
- 10 Nahrungsergänzungsmitteln und/oder (Diät)-Nahrungsmitteln. Ebenso kann das erfindungsgemäße Mittel selbst zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit sowie zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs und/oder zur Verkürzung der Passagezeit des Speisebreis im Darm, verbunden mit einer prophylaktischen oder laxativen Wirkung
- 15 verwendet werden. Außerdem ist eine Verwendung des erfindungsgemäßen Mittels in Bereichen der Pharmazie und/oder des Gesundheitswesens und/oder zur Ernährung und/oder Nahrungsergänzung denkbar. Zu diesem Zweck enthält das Mittel die bereits oben beschriebenen Wirkstoffe oder Nahrungsmittel,
- 20 Nahrungsergänzungsmittel, Lebensmittelstoffe, Genußstoffe, Aromastoffe oder andere Hilfsstoffe.

5 Patentansprüche:

1. Mittel zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit und/oder zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs, **dadurch gekennzeichnet, daß** es ein Material enthält, das, sofern es im Magen und/oder Dünndarm abbaubar ist, mit einer Verbindung versehen ist, die sich erst im Darm auflöst, und mit Wirkstoffen, beispielsweise zur Prophylaxe oder mit Laxanzien derart beaufschlagt ist, daß diese überwiegend oder ausschließlich erst im Darm freigesetzt werden.
2. Mittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Material dreidimensionale polymere Netzwerke aufweist.
3. Mittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Material in Form eines schwammartigen Gebildes vorliegt.
4. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Material mit der Verbindung beschichtet ist.
5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Material in ein Behältnis eingebracht ist, das aus einer ausschließlich im Darm löslichen Verbindung besteht.
6. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Verbindung in das Material eingebracht ist.
7. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch**

- 5 **gekennzeichnet, daß** die Verbindung in Flüssigkeiten mit einem
pH-Wert von 5 bis 10 löslich ist.
8. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch**
10 **gekennzeichnet, daß** die Verbindung in Flüssigkeiten mit einem
pH-Wert von 5,5 bis 8,5 löslich ist.
9. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch**
 gekennzeichnet, daß die Verbindung in Flüssigkeiten mit einem
pH-Wert von $6,4 \pm 0,6$ bis $7,0 \pm 0,7$ löslich ist.
- 15 10. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch**
 gekennzeichnet, daß das Material natürliche, halbsynthetische
 oder synthetische Polymere sowie stabil vernetzte Massen oder
 Kombinationen davon enthält.
- 20 11. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch**
 gekennzeichnet, daß das Material Collagen, Zellulose oder Alginat
 enthält.
- 25 12. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch**
 gekennzeichnet, daß das Material auf ein Halb- bis ein
 Hundertstel, vorzugsweise ein Viertel- bis ein Fünfzigstel,
 besonders bevorzugt ein Zehntel bis ein Zwanzigstel seiner
 ursprünglichen Größe komprimierbar ist.
- 30 13. Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 12,
 dadurch gekennzeichnet, daß das Material im Darm auf das Zwei-
 bis Hundertfache, vorzugsweise das Vier- bis Fünfzigfache,
 besonders bevorzugt auf das Zehn- bis Zwanzigfache seiner Größe
35 im komprimierten Zustand dekomprimierbar ist.

5

14. Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet, daß** es pharmazeutisch und/oder biologisch wirksame Stoffe, Laxanzien, Nahrungsmittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel, Lebensmittelstoffe, Genußstoffe, Aromastoffe oder andere Hilfsstoffe enthält.

10

15. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Verwendung zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit sowie zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs, **dadurch gekennzeichnet, daß** es ein Material enthält, das, sofern es im Magen und/oder Dünndarm abbaubar ist, mit einer Verbindung versehen ist, die sich erst im Darm auflöst, und mit Wirkstoffen, beispielsweise zur Prophylaxe oder mit Laxanzien derart beaufschlagt ist, daß diese überwiegend oder ausschließlich erst im Darm freigesetzt werden.

15

20

16. Verfahren zur Herstellung eines Mittels zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit nach einem der Ansprüche 1 bis 15, **dadurch gekennzeichnet, daß**

25

- a) eine Suspension des Materials hergestellt wird,
- b) aus dieser Suspension nach an sich bekannten Methoden ein schwamm- oder schaumartiges Gebilde hergestellt wird,
- c) das Material anschließend reversibel komprimiert wird,
- d) vor, während oder nach Schritt b) das Material mit Wirkstoffen, beispielsweise zur Prophylaxe oder mit Laxanzien derart beaufschlagt wird, daß diese überwiegend oder ausschließlich erst im Darm freigesetzt werden und
- e) gegebenenfalls auf dieses Material eine Verbindung aufgebracht wird und/oder eine Verbindung in das Material eingebracht wird

30

35

- 5 und/oder dieses Material mit einer solchen Verbindung umhüllt
 wird, wobei sich diese Verbindung erst im Darm auflöst.
17. Verwendung des Mittels gemäß einem der vorhergehenden
 Ansprüche zur Herstellung von Mitteln zur Verbesserung und
10 Erhaltung der Darmtätigkeit sowie zur Verbesserung und/oder
 Normalisierung des Stuhlgangs.
18. Verwendung des Mittels gemäß einem der vorhergehenden
 Ansprüche zur Herstellung von pharmazeutisch wirksamen Mitteln
15 und/oder Nahrungsmitteln und/oder Nahrungsergänzungsmitteln
 und/oder (Diät)-Nahrungsmitteln.
19. Verwendung des Mittels gemäß einem der vorhergehenden
 Ansprüche zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit
20 sowie zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs
 und/oder zur Verkürzung der Passagezeit des Speisebreis im
 Darm, verbunden mit einer prophylaktischen oder laxativen
 Wirkung.
- 25 20. Verwendung des Mittels gemäß einem der vorhergehenden
 Ansprüche in Bereichen der Pharmazie und/oder des
 Gesundheitswesens und/oder zur Ernährung und/oder
 Nahrungsergänzung.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. Application No.
PCT/EP 00/0045

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/20 A61P1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 901 792 A (SUWELACK SKIN & HEALTH CARE AG) 17 March 1999 (1999-03-17) column 8, paragraph 40 column 8, paragraph 42 - paragraph 43 column 9, paragraph 49 - column 10, paragraph 51; claims 1,4,7-11,14,15,17,18; examples 1,3,4,7	1-4, 10-15, 17-20
X	WO 98 09617 A (BEISEL GUENTHER) 12 March 1998 (1998-03-12) the whole document	1-6, 10-14, 17-20

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 January 2001

Date of mailing of the international search report

15/01/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marttin, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Original Application No

PCT/EP 00/08645

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>US 4 871 549 A (UEDA YOSHIO ET AL) 3 October 1989 (1989-10-03)</p> <p>column 1, line 9 - line 13 column 2, line 54 -column 3, line 3 column 3, line 36 - line 65; claims 1-5; examples 1-5,9,10</p> <p style="text-align: center;">---</p>	<p>1,2,4, 7-11,14, 15,17-20</p>
X	<p>WO 98 26767 A (BUSETTI CESARE ;CRIMELLA TIZIANO (IT); OLGATI VINCENTO (IT); POLI) 25 June 1998 (1998-06-25)</p> <p>page 1, line 6 - line 10 page 4, line 3 - line 15 page 6, line 24 -page 7, line 4 page 9, line 15 - line 22; claims 1,3,8,9,11,16; examples 1,2</p> <p style="text-align: center;">---</p>	<p>1,2,4, 7-11,14, 15,17-20</p>
A	<p>WO 98 23259 A (BEISEL GUENTHER) 4 June 1998 (1998-06-04) the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	<p>1-20</p>
A	<p>US 3 688 763 A (CROMARTY RAYMOND) 5 September 1972 (1972-09-05) cited in the application the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	<p>1-20</p>
P,X	<p>DE 299 15 634 U (BEISEL GUENTHER) 25 May 2000 (2000-05-25) the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	<p>1-20</p>
P,X	<p>DE 299 15 656 U (BEISEL GUENTHER) 20 April 2000 (2000-04-20) the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	<p>1-20</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inform. patent family members

Inte. Applic. No.
PCT/EP 00/0045

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0901792	A	17-03-1999	DE 19739031 A AU 709337 B AU 7864098 A CA 2245754 A DE 29723220 U JP 3045388 B JP 11139993 A	11-03-1999 26-08-1999 18-03-1999 05-03-1999 28-05-1998 29-05-2000 25-05-1999
WO 9809617	A	12-03-1998	AU 6988696 A EP 0936903 A	26-03-1998 25-08-1999
US 4871549	A	03-10-1989	AT 68696 T AU 592581 B AU 5979186 A CA 1282698 A DE 3682135 A DK 344586 A EP 0210540 A IE 59236 B JP 2058495 C JP 7072130 B JP 62030709 A JP 7196477 A	15-11-1991 18-01-1990 22-01-1987 09-04-1991 28-11-1991 20-01-1987 04-02-1987 26-01-1994 10-06-1996 02-08-1995 09-02-1987 01-08-1995
WO 9826767	A	25-06-1998	AU 5775398 A	15-07-1998
WO 9823259	A	04-06-1998	AU 3091997 A BR 9713303 A CN 1247467 A CZ 9901879 A EP 0948316 A SI 20007 A SK 70299 A	22-06-1998 21-03-2000 15-03-2000 13-10-1999 13-10-1999 29-02-2000 18-01-2000
US 3688763	A	05-09-1972	GB 1302548 A	10-01-1973
DE 29915634	U	25-05-2000	NONE	
DE 29915656	U	20-04-2000	NONE	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED
DEC 10 2002
TECH CENTER 1002
10/10/2002

Applicant's or agent's file reference BEI9807PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/409)	
International application No. PCT/EP00/08645	International filing date (day/month/year) 05 September 2000 (05.09.00)	Priority date (day/month/year) 06 September 1999 (06.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/20		
Applicant BEISEL, Günther		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 06 April 2001 (06.04.01)	Date of completion of this report 23 November 2001 (23.11.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/08645

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages _____ 1-20 _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages _____ 1-20 _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/08645

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 19,20

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. see separate sheet
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/08645

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.1

Claims 19 and 20 relate to the therapeutic treatment of the human body (PCT Article 34(4)(a)(i) and Rule 67.1(iv)).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/08645

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	16, 17	YES
	Claims	1-15, 18	NO
Inventive step (IS)	Claims	17	YES
	Claims	16	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-18	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations**1. Reference is made to the following documents:**

D1: WO 98/09617

D2: WO 98/26767

D3: US 4 871 549.

2. D1, considered to be the closest prior art, describes an agent containing a material as per the present application, comprising a compound as per the present application (e.g. shellac, a cellulose ester such as cellulose acetate phthalate or hydroxypropyl methyl cellulose phthalate) which dissolves in the intestine, to which are applied active ingredients as per the present application, such that they are released in the intestine.

D1 also describes the use of the agent for the production of pharmaceuticals containing active ingredients as per the present application, of foodstuffs and of dietary supplements.

3. The subject matter of Claims 1-6, 10-15 and 18 does not differ from the disclosures of D1, which

/...

THIS PAGE BLANK (USPTO)

document is therefore prejudicial to the novelty of said claims (PCT Article 33(2)).

4. The same conclusion can be reached concerning the disclosures of D2 and D3 in relation to Claims 1, 2, 4, 7-9, 10, 11, 14, 15 and 18.
5. With regard to the determination of novelty, it should be noted that information relating to an intended special form of the use but not considered to comprise distinctive features must be disregarded.
6. The subject matter of Claim 16 could technically be considered novel since it was not explicitly disclosed in D1.

Said document states, however, that the production of spongiform structures can be carried out using methods known *per se* from the prior art.

In view of the combined disclosures of the cited prior art the person skilled in the art would consider the combination of the features disclosed in Claim 16 to be a conventional procedure for solving the problem of interest. Therefore, the subject matter of Claim 16 does not involve an inventive step and in consequence fails to satisfy the requirements of PCT Article 33(3).

7. The subject matter of Claim 17 is not described in the prior art citations, nor can it be derived in a straightforward manner therefrom. Said claim meets the requirements of PCT Article 33(2) and (3).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

8. The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 19 and 20 in their present form. Patentability may depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical application.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/08645

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite D1 to D3 or indicate the relevant prior art disclosed therein.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 27 NOV 2001

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

T16

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts BEI 9807 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/08645	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 05/09/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 06/09/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/20		
Anmelder BEISEL, Günther		


- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser **BERICHT** umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht **ANLAGEN** bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 06/04/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 23.11.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Meyer, J-P Tel. Nr. +49 89 2399 8649



THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-20 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-20 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 19,20.

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 19,20 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUF DER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/08645

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	16,17
	Nein: Ansprüche	1-15,18
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	17
	Nein: Ansprüche	16
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-18
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Zu Punkt III

Die Ansprüche 19 und 20 betreffen die therapeutische Behandlung des menschlichen Körpers, Art. 34(4)(a)(i) und R. 67.1(iv) PCT.

Zu Punkt V

- 1) Es wird auf das folgende Dokument verwiesen:

D1: WO 98 09617

D2: WO 98/26767

D3: US 4 871 549.

- 2) D1 stellt den nächsten Stand der Technik dar und beschreibt ein Mittel enthaltend ein anmeldungsgemäßes Material, das mit einer anmeldungsgemäßen Verbindung (z.B. Schellack, Celluloseester wie Celluloseacetat-phthalat oder Hydroxypropylmethylcellulose-phthalat) versehen ist, die sich in Darm auflöst, und mit anmeldungsmemäßen Wirkstoffen derart beaufschlagt ist, daß diese im Darm freigesetzt werden.

D1 beschreibt auch die Verwendung des Mittels zur Herstellung von Arzneimitteln, die anmeldungsmemäßige Wirkstoffe enthalten, Nahrungsmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln.

- 3) Da sich die Gegenstände der Ansprüche 1-6, 10-15 und 18 von den Offenbarungen des Dokumenten D1 nicht unterscheiden, sind diese Ansprüche neuheitschädlich getroffen (Artikel 33(2) PCT).
- 4) Dieselbe Schlußfolgerung ist aus D2 und D3 ableitbar in Bezug auf die Ansprüche 1, 2, 4, 7-9, 10, 11, 14, 15 und 18.
- 5) Für die Bestimmung der Neuheit sei es bemerkt, daß nicht als Unterscheidungsmerkmale anzusehende Angaben über eine beabsichtige besondere Art der Verwendung außer acht gelassen werden.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- 6) Der Gegenstand des Anspruchs 16 könnte formal als neu betrachten werden, weil er nicht ausdrücklich in D1 beschrieben wurde.
In diesem Dokument ist jedoch erwähnt, daß die Herstellung der schwammartigen Gebilde mit an sich bekannten Methoden nach dem Stand der Technik erfolgt.

Angesicht der gesamten Offenbarungen des zitierten Stand der Technik würde der Fachman die Kombination der in Anspruch 16 aufgeführten Merkmale als übliche Vorgehensweise zur Lösung der gestellten Aufgabe ansehen. Der Gegenstand des Anspruchs 16 beruht somit nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit und erfüllt damit nicht das in Artikel 33(3) PCT genannte Kriterium.

- 7) Der Gegenstand des Anspruchs 17 ist weder beschrieben noch in naheliegender Weise aus dem zitierten Stand der Technik ableitbar. Dieser Anspruch entspricht den Bedingungen gemäß Art. 33(2)(3) PCT.
- 8) Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 19 und 20 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Zu Punkt VII

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1 - D3 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT IM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts BEI9807PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 08645	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 05/09/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 06/09/1999
Anmelder BEISEL, Günther		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. ---

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

CT/EP 00/08645

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/20 A61P1/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 901 792 A (SUWELACK SKIN & HEALTH CARE AG) 17. März 1999 (1999-03-17) Spalte 8, Absatz 40 Spalte 8, Absatz 42 - Absatz 43 Spalte 9, Absatz 49 - Spalte 10, Absatz 51; Ansprüche 1,4,7-11,14,15,17,18; Beispiele 1,3,4,7	1-4, 10-15, 17-20
X	WO 98 09617 A (BEISEL GUENTHER) 12. März 1998 (1998-03-12) das ganze Dokument	1-6, 10-14, 17-20

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. Januar 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

15/01/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Marttin. E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

T/ 0/08645

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH GEGENSEITIG UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 871 549 A (UEDA YOSHIO ET AL) 3. Oktober 1989 (1989-10-03) Spalte 1, Zeile 9 - Zeile 13 Spalte 2, Zeile 54 - Spalte 3, Zeile 3 Spalte 3, Zeile 36 - Zeile 65; Ansprüche 1-5; Beispiele 1-5,9,10 ---	1,2,4, 7-11,14, 15,17-20
X	WO 98 26767 A (BUSETTI CESARE ;CRIMELLA TIZIANO (IT); OLGATI VINCENTO (IT); POLI) 25. Juni 1998 (1998-06-25) Seite 1, Zeile 6 - Zeile 10 Seite 4, Zeile 3 - Zeile 15 Seite 6, Zeile 24 -Seite 7, Zeile 4 Seite 9, Zeile 15 - Zeile 22; Ansprüche 1,3,8,9,11,16; Beispiele 1,2 ---	1,2,4, 7-11,14, 15,17-20
A	WO 98 23259 A (BEISEL GUENTHER) 4. Juni 1998 (1998-06-04) das ganze Dokument ---	1-20
A	US 3 688 763 A (CROMARTY RAYMOND) 5. September 1972 (1972-09-05) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-20
P,X	DE 299 15 634 U (BEISEL GUENTHER) 25. Mai 2000 (2000-05-25) das ganze Dokument ---	1-20
P,X	DE 299 15 656 U (BEISEL GUENTHER) 20. April 2000 (2000-04-20) das ganze Dokument -----	1-20

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für b) stimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 19 und 20 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

T/0/08645

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0901792 A	17-03-1999	DE 19739031 A	11-03-1999
		AU 709337 B	26-08-1999
		AU 7864098 A	18-03-1999
		CA 2245754 A	05-03-1999
		DE 29723220 U	28-05-1998
		JP 3045388 B	29-05-2000
		JP 11139993 A	25-05-1999
WO 9809617 A	12-03-1998	AU 6988696 A	26-03-1998
		EP 0936903 A	25-08-1999
US 4871549 A	03-10-1989	AT 68696 T	15-11-1991
		AU 592581 B	18-01-1990
		AU 5979186 A	22-01-1987
		CA 1282698 A	09-04-1991
		DE 3682135 A	28-11-1991
		DK 344586 A	20-01-1987
		EP 0210540 A	04-02-1987
		IE 59236 B	26-01-1994
		JP 2058495 C	10-06-1996
		JP 7072130 B	02-08-1995
		JP 62030709 A	09-02-1987
		JP 7196477 A	01-08-1995
WO 9826767 A	25-06-1998	AU 5775398 A	15-07-1998
WO 9823259 A	04-06-1998	AU 3091997 A	22-06-1998
		BR 9713303 A	21-03-2000
		CN 1247467 A	15-03-2000
		CZ 9901879 A	13-10-1999
		EP 0948316 A	13-10-1999
		SI 20007 A	29-02-2000
		SK 70299 A	18-01-2000
US 3688763 A	05-09-1972	GB 1302548 A	10-01-1973
DE 29915634 U	25-05-2000	KEINE	
DE 29915656 U	20-04-2000	KEINE	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 22 May 2001 (22.05.01)	
International application No. PCT/EP00/08645	Applicant's or agent's file reference BEI9807PCT
International filing date (day/month/year) 05 September 2000 (05.09.00)	Priority date (day/month/year) 06 September 1999 (06.09.99)
Applicant BEISEL, Günther	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
 06 April 2001 (06.04.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Claudio Borton Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)